

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	予付特許 (参考)
C 0 7 C 31/29		C 0 7 C 31/29	4C022
A 6 1 K 31/18		A 6 1 K 31/18	4C036
31/275		31/275	4C037
31/341		31/341	4C055
31/357		31/357	4C056
審査請求 未請求		予備審査請求 有 (全 57 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特許2001-546833(P2001-546833)	(71) 出願人	スミスクライン・ビーチャム・コーポレイション
(86) (22) 出願日	平成12年12月19日 (2000.12.19)	シヨン	
(85) 国際文書出日	平成14年6月21日 (2002.6.21)	SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION	
(86) 国際出願番号	PCT/US00/34574	アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406-0839、キング・オブ・ザ・ヴァルデア、スウェーデン・ロートン08番	
(87) 国際公開番号	WO01/045694	ダニヤント・ダナック	
(87) 国際公開日	平成13年6月28日 (2001.6.28)	アメリカ合衆国19380ペンシルベニア州ラレスト・チェスター、ウエスト・ウッディントン・ウエイ1802番	
(31) 優先権主張番号	60/1772, 807	(72) 発明者	
(32) 優先日	平成11年12月21日 (1999.12.21)	アメリカ合衆国19380ペンシルベニア州ラレスト・チェスター、ウエスト・ウッディントン・ウエイ1802番	
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	弁護士 青山 崇 (外2名)

(54) [発明の名称] ウロチンシン-11受容体アンタゴニスト

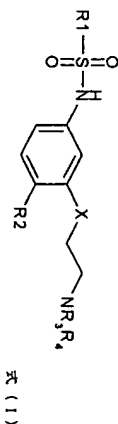
(57) [要約]

本発明は、スルホンアミド類、それらを含む医薬組成物、およびそれらのウロチンシン-11のアンタゴニストとしての使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)：

【化1】



【式中、

R₁ は、フェニル、ベンゾチオフェニル、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジニル、ベンゾチアジアゾイル、ベンゾキサジアゾイル、キノリニル、またはナフチルであり（ここで、これらの全ては、1、2、3、4または5個の、ハロゲン、メトキシ、OH、NO₂、YCF₃、C₁₀-アルキル、C₁₀-アルキルC₁₀、C₁₀-アルキル、シアノ、シクロC₁₀-アルキル、またはジメチルアミノによって置換されているかまたは非置換であってもよい）；

R₂ は、ハロゲン、CNまたはメチルであり；

R₃ および R₄ は、独立して、水素、C₁₀-アルキルまたはベンジルであるか；または、置薬と一緒になってピロリジン環またはピリジン環を形成し；

X は、O または CH₂ であり；

Y は、結合または O である】

で示される化合物（ただし、5-クロロ-3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸[3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-ヨード-フェニル]-アゾミドを除く）またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】 R₁ がフェニル、チエニル、ピリジニル、ベンゾチアジアゾイル、ベンゾキサジアゾイル、またはナフチルであり（ここで、これらの全ては、1、2または3個の、ハロゲン、メトキシ、NO₂、YCF₃、または C₁₀-アルキルによって置換されているかまたは非置換であってもよい）；R₂ がハロゲンであり；R₃ がアルキルであり；R₄ がアルキルであり；X が O

であり、Yが結合である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R, がフエニル、フェニル、ピリジニル、ベンゾチアジアゾール、ベンゾオキサジアゾール、またはナフチルであり（ここで、これらの全ては、1、2または3個の、ハロゲン、メトキシ、NO₂、YCF₃、またはC₁-アルキルによって置換されているかまたは非置換であってもよい）；R, がハロゲンであり；R₃がメチルまたはエチルであり；R₄がメチルまたはエチルであり；XがOであり；Yが結合である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；
 4-プロモ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；
 N-[4-メチル-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；
 N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド；
 N-[4-プロモ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；
 N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；
 4,5-ジプロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 3,4-ジプロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2,4,6-トリクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2,6-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド；
 2-プロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-4,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；

4-プロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 4-ヨード-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3,5-ジクロロ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3-クロロ-4-フルオロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3-クロロ-4-メチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2,5-ジメチル-4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2,4-ジクロロ-6-メチル-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3-メトキシ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2,5-ジメトキシ-N-[4-プロモ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3-ニトロ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2-ニトロ-4-メトキシ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3-ニトロ-4-メチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホンアミド；

キシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2-エチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 3,4-ジクロロフエニル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,4,6-トリメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-ナフタレンスルホンアミド；
 5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 2,5-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3-チオフェンスルホンアミド；
 5-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 4,5-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 5-((1-(4-クロロ-フエニル)-メタノイル)-アミノ)メチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゾ[1,2,5]-4-チアジアゾールスルホンアミド；
 2,4-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2-メチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,6-ジメチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 3-メトキシ-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エ

トキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,4-ジクロロ-5-メチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 3-ニトロ-4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-1-ナフタレンスルホンアミド；
 4-フロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 3-フロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 4-ニトロ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 4,5-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 7-クロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホンアミド；
 5-フロモ-6-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3-ピリジンスルホンアミド；
 2,4-ジフロモ-5-メトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2-メチル-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,6-ジメチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；

(7)

特許2003-518057

2-アロモ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-ナフタレンスルホンアミド;
2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
4,5-ジプロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド;
2-アロモ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノ-アロピル)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド; および
2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド
からなる群から選択される請求項1記載の化合物。
【請求項5】 N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ペンゼンスルホンアミド;
4,5-ジプロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド;
3,4-ジプロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
2,4,6-トリクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
2,6-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-4-トリフルオロメチル-ペンゼンスルホンアミド;

(8)

特許2003-518057

N-[4-オモ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ペンゼンスルホンアミド;
2-アロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-4,5-ジメトキシ-ペンゼンスルホンアミド;
2,4-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
2-メチル-4-アロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
2,6-ジメチル-4-アロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
3-メトキシ-4-アロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
2,4-ジクロロ-5-メチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
3-ニトロ-4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
4-クロロフェニル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド;
5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-1-ナフタレンスルホンアミド;
4-アロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド;
3-アロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド;
4-ニトロ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド;
4,5-ジクロロ-N-[4-オモ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-

フエニル]-2-チオフエンスルホンアミド；

7-クロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエニル]-ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホンアミド；

5-ブトロモ-6-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエニル]-3-ピリジンスルホンアミド；

2,4-ジブトロモ-5-メトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；

2-メチル-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；

2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；

4,5-ジブトロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フエニル]-2-チオフエンスルホンアミド；

2-ブトロモ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；

3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノブチル)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；

3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；および

2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド

からなる群から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項6】 請求項1記載の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

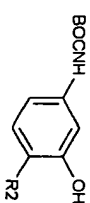
【請求項7】 クロテンシン-ⅠⅠ受容体をアンタゴナイズすることによるクロテンシン-ⅠⅠ不均衡に伴う症状の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に請求項1記載の式Ⅰで示される化合物を投与する方法。

【請求項8】 疾患がうつ血性心不全、発作、虚血性心疾患、狭心症、心筋虚血、心不全、本態性高血圧症、肺高血圧症、COPD、再狭窄、喘息、神経性炎症、代謝性血管症、嗜睡、精神分裂病、衝動、不安、ストレス、鬱病、神経筋機能、または糖尿病である請求項7記載の方法。

【請求項9】 請求項1記載の式(Ⅰ)で示される化合物の製造法であって

a) 式(ⅠⅠ)：

【化2】



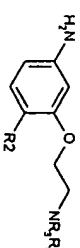
II

【式中、R₁は、ハロゲン、CNまたはメチルである】

で示される化合物をジアルキルアミノエチルクロリドでアルキル化すること；

b) 酸保護して式(ⅠⅠⅠ)：

【化3】



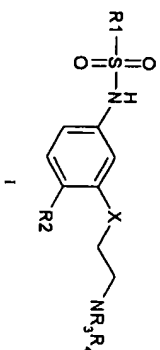
III

【式中、R₁、およびR₂は、独立して、水素、Cl、F、アルキルまたはベンジルであるか；または置換と一緒になってピロリジン環またはピペリジン環を形成する】

で示される化合物を得ること；および

c) 次なるスルホン化を行って式(Ⅰ)：

【化4】



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、請求項 I における定義と同じである〕
で示される化合物を得ること
を含む方法。

〔発明の詳細な説明〕

〔 0 0 0 1 〕

（発明の分野）

本発明は、スルホンアミド類、それらを含む医薬組成物およびそれらのクロテンシンⅠアンタゴニストとしての使用に関する。

〔 0 0 0 2 〕

（発明の背景）

心血管ホメオスタシスの完全な制御は、直接神経制御および全身性神経ホルモン活性化の両方の組み合わせにより行われる。結果として生じる収縮因子および弛緩因子の両方の放出は、通常、ストリンジェントな調節下にあるが、この現状の逸脱は病理学的結果を伴う心臓血行力学的機能不全をもたらしうる。

〔 0 0 0 3 〕

この神経線性軸 (neurohumoral axis) を構成する主たる哺乳動物血管作用性因子、すなわち、アンギオテンシンⅠⅠ、エンドセリンⅠ、ノルエピネフリンは、全て、特異的 G-タンパク質結合受容体 (GPCR) との相互作用を介して機能する。クロテンシンⅠⅠは、この神経線性軸の新規な一員に相当する。

〔 0 0 0 4 〕

魚においては、このペプチドは、様々な週末器官および組織において、以下の有意な血行力学的作用および内分泌作用を有する：

・平滑筋収縮

胃腸管、気道および尿生殖路からの平滑筋標本を含む血管および非血管の両方に由来する。外因性ペプチドの全身投与後の昇圧薬および降圧薬の両方の活性が記載された。

・浸透圧調節：

経上皮イオン (Na^+ 、 Cl^-) 輸送の調節を含む効果。利尿効果が記載されたが、かかる効果は、直接的な腎血管性効果 (GFRの上昇) の二次的なものと仮定される。

・代謝：

クロテンシンⅠⅠは、魚において、プロラクチン分泌に影響を及ぼし、脂

筋分解効果を示す（トリアシルグリセロール）パーゼの活性化により非エステル結合型遊離脂肪酸の動員を引き起こされる）。

(Pearson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 1980, 77, 502; Conlon et al., J. Exp. Zool. 1996, 275, 220)

[0 0 0 5]

ヒトウロテンジナーIIの研究において、ヒトウロテンジナーIIは、
・非常に強力かつ有効な血管収縮剤であり、
・流出に対して非常に阻性のある持続性収縮活性を示し、
・心臓性能に対して有害な影響（心筋収縮性）を及ぼす
ことが判明した。

[0 0 0 6]

ヒトウロテンジナーIIは、ラット単離大動脈における収縮活性について評価され、今日までに同定された最も強力な収縮アゴニストであることが証明された。ヒトウロテンジナーIIのインヒトリ薬理学およびインヒトリ血行力学的プロファイルに基づいて、それは、過剰または異常な血管収縮および心筋機能不全により特徴付けられる心血管疾患において病理学的役割を果たす (Ames et al., Nature 1999, 401, 282)。

[0 0 0 7]

ウロテンジナーII受容体をアンタゴニズする化合物は、うつ血性心不全、発作、虚血性心疾患（狭心症、心筋虚血）、心不整脈、高血圧症（本態性および肺）、COPD、再狭窄、喘息、(May DMP, Luttmann MA, Douglas SA: 2000, Br J Pharmacol: volume 131, pages 10-11)、神経性炎症および代謝性血管症の治療に有用であり、これらの全ては、異常な血管収縮および/または心筋機能不全によって特徴付けられる。U-IIおよびGPR14はどちらも哺乳動物 CNS内で発現する (Ames et al., Nature 1999, 401, 282) ので、それらは、また、喘息、精神分裂病、衝動、不安、ストレス、鬱病、および神経筋機能の治療にも有用である。機能的U-II受容体は、横紋筋肉細胞系において発現され、したがって、腫瘍学的適用を有しうる。ウロテンジンは、また、糖尿病のよう
な種々の代謝性疾患にも関係している (Ames et al., Nature 1999, 401, 282)。

Notthacker et al., Nature Cell Biology 1: 383-385, 1999)。

[0 0 0 8]

(発明の概要)
第1の態様において、本発明は、スルホンアミド類およびそれらを含む医薬組成物を提供する。

第2の態様において、本発明は、ウロテンジナーIIのアンタゴニストとして、および、ウロテンジナーIIの阻害物質としてのスルホンアミド類の使用を提供する。

別の態様において、本発明は、ウロテンジナーII不均衡に伴う症状を治療するためのスルホンアミド類の使用を提供する。

別の態様において、本発明は、うつ血性心不全、発作、虚血性心臓疾患（狭心症、心筋虚血）、心不整脈、高血圧症（本態性および肺）、COPD、再狭窄、喘息、神経性炎症および代謝性血管症、喘息、精神分裂病、衝動、不安、ストレス、鬱病、神経筋機能、および糖尿病の治療のためのスルホンアミド類の使用を提供する。

[0 0 0 9]

ウロテンジナーアンタゴニストは、単独で、またはエンドセリン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害物質、バソペプチダーゼ阻害物質、利尿剤、ジゴキシン、ならびに二重非選択性β-アドレナリン受容体およびα₁-アドレナリン受容体アンタゴニストからなる群から選択される1種もしくはそれ以上の他の治療剤と組み合わせて投与することができる。

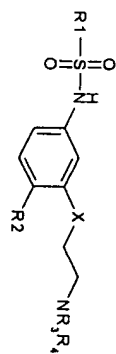
[0 0 1 0]

以下の本発明の好ましい実施態様の詳細な説明において本発明の他の態様および利点をさらに記載する。

[0 0 1 1]

(発明の詳細な説明)
本発明は、式(1)：

[化5]



式(1)

〔式中、

R₁ は、フェニル、ベンゾチオフェニル、チエニル、フリル、ピリリル、ピリジニル、ベンゾチアジアソイル、ベンゾオキサジアソイル、キノリニル、またはナフチルであり（ここで、これらの全ては、1、2、3、4または5個の、ハロゲン、メトキシ、OH、NO₂、YCF₃、C₁-、アルキル、C₁₀-、アルキルCO₂、C₁₀-、アルキル、シアノ、シクロC₁-、アルキレンジオキシ、またはジメチルアミノによって置換されていてもよいまたは非置換であってもよい）；

R₂ は、ハロゲン、CNまたはメチルであり；

R₃ および R₄ は、独立して、水素、C₁-、アルキルまたはベンジルであるか；または、置薬と一緒になってピロリジン環またはピペリジン環を形成し；

X は、OまたはCH₂であり；

Y は、結合またはOである】

で示される化合物（ただし、5-クロロ-3-メチル-ベンゾ[1,4]チオフェン-2-スルホン酸[3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-ヨード-フェニル]-アゾミドを除く）またはその医薬上許容される塩を提供する。

[0012]

本明細書で用いる場合、「アルキル」なる用語は、全ての直鎖および分枝異性体を含む。その代表例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、i-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられる。

[0013]

本明細書で用いる場合、「ハロゲン」および「ハロ」なる用語は、各々、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、ならびにフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード

を含む。

[0014]

本発明の化合物は、1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有することがあり、ラセミ形態および光学的活性形態で存在することがある。これらの化合物およびそれらのジアステレオ異性体は全て本発明の範囲内であるとする。

[0015]

好ましくは、R₁ は、フェニル、チエニル、ピリジニル、ベンゾチアジアソイル、ベンゾオキサジアソイル、またはナフチルであり、これらの全ては、1、2、または3個のハロゲン、メトキシ、NO₂、YCF₃、またはC₁-、アルキルによって置換されていてもよくまたは非置換であってもよい。

好ましくは、R₂ は、ハロゲンである。

好ましくは、R₃ は、アルキルであり；より好ましくは、R₃ は、メチルまたはエチルである。

好ましくは、R₄ は、アルキルであり；より好ましくは、R₄ は、メチルまたはエチルである。

好ましくは、X は、Oである。

好ましくは、Y は、結合である。

[0016]

好ましい化合物は、

N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3,4-

-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；

4-ブロモ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；

N-[4-メチル-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3,4-

-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；

N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド；

N-[4-ブロモ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3,4-

-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド；

$N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエニル]-3,4$
 $-ジメトキシ-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $4,5-ジフロモ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-$
 $フエニル]-2-チオアエンシルホンプアミド$;
 $3,4-ジフロモ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-$
 $フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2,4,6-トリクロロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキ$
 $シ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2,6-ジクロロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-$
 $フエニル]-4-トリフルオロメチルペンゼンシルホンプアミド$;
 $2-フロモ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエ$
 $ニル]-4,5-ジメトキシ-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $4-フロモ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエ$
 $ニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $4-ヨ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエ$
 $ニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 [0 0 1 7]
 $3,5-ジクロロ-4-ヨ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-$
 $フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2,3-ジクロロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-$
 $フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $3-クロロ-4-フルオロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエ$
 $トキシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $3-クロロ-4-メチル-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエト$
 $キシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2,5-ジメチル-4-クロロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ$
 $-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2-クロロ-4-トリフルオロメチル-4-クロロ-3-(2-ジメチル$
 $アミノエトキシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;

$2,4-ジクロロ-6-メチル-4-ヨ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ$
 $-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $3-メトキシ-4-ヨ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フ$
 $エニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2,5-ジメトキシ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)$
 $-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2,5-ジメトキシ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)$
 $-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $3-ニトロ-4-ヨ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエ$
 $ニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2-ニトロ-4-メチル-4-ヨ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエ$
 $トキシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $3-ニトロ-4-メチル-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエト$
 $キシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2-エチル-4-フロモ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエト$
 $キシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $3,4-ジクロロ-4-メチル-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエ$
 $トキシ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $2,4,6-トリメチル-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキ$
 $シ)-フエニル]-ペンゼンシルホンプアミド$;
 $4-クロロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエ$
 $ニル]-2-ナフタレンシルホンプアミド$;
 $5-クロロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエ$
 $ニル]-2-チオアエンシルホンプアミド$;
 $2,5-ジクロロ-4-ヨ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-$
 $フエニル]-3-チオアエンシルホンプアミド$;
 $5-フロモ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フエ$
 $ニル]-2-チオアエンシルホンプアミド$;
 $4,5-ジクロロ-4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-$

フエニル]-2-チオフエニルホソアミド；

5-(((1-(4-クロロ-フエニル)-メタノイル)-アミノ)メチル)-N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル)-2-チオフエニルホソアミド；

N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゾ[1,2,5]-4-チアジアゾールスルホソアミド；

2,4-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2-メチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2,6-ジメチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

3-メトキシ-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2,4-ジクロロ-5-メチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

(0018)

3-ニトロ-4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-1-チアケルソスルホソアミド；

4-フロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフエニルホソアミド；

3-フロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフエニルホソアミド；

4-ニトロ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフエニルホソアミド；

4,5-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフエニルホソアミド；

7-クロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゾ[1,2,5]チアジアゾール-4-スルホソアミド；

5-フロモ-6-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3-ピリジンスルホソアミド；

2,4-ジフロモ-5-メトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2-メチル-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2,6-ジメチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2-フロモ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チアケルソスルホソアミド；

2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

4,5-ジフロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフエニルホソアミド；

2-フロモ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノ-フロピル)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホソアミド；

2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミド

ノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；および
 2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド
 である。

[0 0 1 9]

より好ましい化合物は、

N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ペンゼンスルホンアミド；
 4,5-ジフロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 3,4-ジフロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,4,6-トリクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,6-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-4-トリフルオロメチル-ペンゼンスルホンアミド；
 N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3,4-ジメトキシ-ペンゼンスルホンアミド；
 2-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-4,5-ジメトキシ-ペンゼンスルホンアミド；
 2,4-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2-メチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,6-ジメチル-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 3-メトキシ-4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,4-ジクロロ-5-メチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-

-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 3-ニトロ-4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 4-クロロフェニル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-1-チオケルチンスルホンアミド；
 4-フロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 3-フロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 4-ニトロ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 4,5-ジクロロ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 7-クロロ-N-[4-ヨード-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホンアミド；

[0 0 2 0]

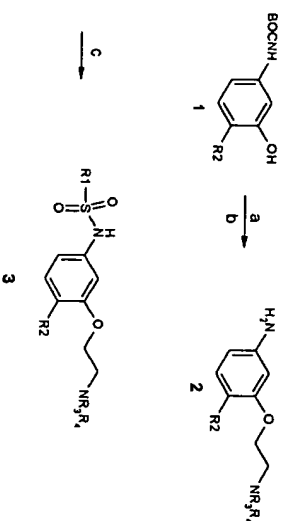
5-フロモ-6-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3-ピリジンスルホンアミド；
 2,4-ジフロモ-5-メトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2-メチル-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ペンゼンスルホンアミド；
 4,5-ジフロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-

- フェニル]-2-チオフェンスルホンアミド；
 2-フロモ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；
 2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド；および
 2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドである。

〔0021〕

式(1)で示される化合物を、スキーマ1に概略記載されているとおりに製造した。

〔化6〕



条件：a) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ 、塩酸塩、炭酸カリウム、水/1,2-ジメトキシエタン、回流；b) HCl ；c) $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 CHCl_3 、窒素。(R₁、R₂、およびR₃は、上記定義と同じである)。

〔0022〕

例えば、フェノール1を種々のジアルキルアミノエチルクロリドでアルキル化

し、得られたエーテルを脱保護してアニリン2を得た。次いで、該アニリンをスルホン化して目標化合物3を得た。

〔0023〕

別の薬系保護基の使用を含む適当な操作を用いて、式(1)で示される残りの化合物の合成を、上記方法と類似の方法および実験セクションに記載する方法と類似の方法によって行った。

〔0024〕

ヒトおよび他の哺乳動物の治療に式(1)で示される化合物またはその医薬上許容される塩を使用するためには、それは、通常、医薬組成物として標準的な製薬業務に従って処方される。

〔0025〕

式(1)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、所定の疾患の治療について標準的な方法で、例えば、経口投与、非経口投与、舌下投与、経皮投与、直腸投与、吸入投与またはパッカル投与により投与できる。

〔0026〕

経口投与した場合に活性な式(1)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、シロップ剤、錠剤、カプセル剤およびロゼンシ剤として処方することができる。シロップ処方物は、一般に、当該化合物または塩の、液体担体(例えば、フレーバー剤または着色料を含む、エタノール、落花生油、オリーブ油、グリセリンまたは水)中懸濁液または溶液からなる。当該組成物が錠剤の形態である場合、固体処方物を調製するのに慣用的に用いられるいずれもの医薬担体を用いることができる。かかる担体の例としては、ステアリン酸マグネシウム、白土、タルク、セラチン、寒天、ベクチン、アカシア、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびシュクロースが挙げられる。当該組成物がカプセル剤の形態である場合、例えば、ハードセラチンカプセル剤において上記担体を用いるようないずれかの慣用的なカプセル化が適当である。当該組成物がソフトセラチンジェルカプセル剤の形態である場合、例えば、水性ガム、セルロース、シリケートまたは油のような分散体または懸濁液を調製するのに慣用的に用いられるかの医薬担体を検討することができ、ソフトセラチンカプセル剤中に取り

込まれている。

〔0027〕

典型的な非経口組成物は、当該化合物または塩の、非経口上許容される油（例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油、またはゴマ油）を含有していてもよい滅菌水性または非水性担体中溶液または懸濁液からなる。

〔0028〕

典型的な吸入用組成物は、乾燥粉末として投与できる液剤、懸濁剤もしくは乳剤の形態、またはジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタンなどの慣用の噴射剤を用いるエアゾール剤の形態である。

〔0029〕

典型的な経皮処方物は、結合剤および／または溶剤剤、例えば、高分子グリコール、ゼラチン、カカオ脂または他の低融点植物ワックスもしくは脂肪またはこれらの合成アナログと一緒に、この方法で投与した場合に活性な式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

〔0030〕

典型的な経皮処方物は、慣用的な水性または非水性ヒドロゲルを含む、例えば、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤またはパスタ剤であるか、または、薬用プラスチック剤、パッチ剤または膜剤の形態である。

〔0031〕

好ましくは、当該組成物は、単位投与形態であり、例えば、錠剤、カプセル剤または定量型エアゾール剤であり、その結果、患者は、自分自身で単回投与することができる。

〔0032〕

各経口投与単位は、適当には、遊離酸として算出して式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩を $0.1 \sim 500 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは、 $1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg/kg}$ 含有し、各非経口投与単位は、適当には、 $0.1 \sim 100 \text{ mg}$ 含有する。各鼻内投与単位は、適当には、 $1 \sim 400 \text{ mg/人}$ 、好ましくは、 $10 \sim 200 \text{ mg/人}$ 含有する。局所処方物は、適当

には、式（I）で示される化合物を $0.01 \sim 1.0\%$ 含有する。

〔0033〕

経口投与用の1日投与量は、適当には、遊離酸として算出して式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩約 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 40 \text{ mg/kg}$ である。非経口投与用の1日投与量は、適当には、遊離酸として算出して式（I）で示される化合物またはその塩約 $0.001 \text{ mg/kg} \sim 40 \text{ mg/kg}$ である。鼻内投与用および経口吸入用の1日投与量は、適当には、約 $10 \sim 500 \text{ mg/人}$ である。活性成分は、所望の活性を示すのに十分なように1日1～6回投与することができる。

〔0034〕

これらのスルホンアミドアナログは、うつ病性心不全、発作、虚血性疾患（狭心症、心筋虚血）、心不整脈、高血圧症（本態性および肺）、COPD、再発性、喘息、神経性炎症および代謝性血管症、嗜睡、精神分裂病、衝動、不安、ストレス、鬱病、神経筋機能、および糖尿病の治療に用いることができる。

〔0035〕

ウロテンシンアンタゴニストは、単環で、またはエンドセリン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害物質、バソプレジン受容体阻害物質、利尿剤、ジゴキシン、ならびに二重非選択性β-アドレナリン受容体およびα₁-アドレナリン受容体アンタゴニストからなる群から選択される1種類もしくはそれ以上の他の治療剤と組み合わせて投与することができる。

〔0036〕

本発明の化合物を本発明に従って投与した場合、許容されない毒物学的作用は予想されない。

式（I）で示される化合物の生物活性を以下の試験によって示す。

〔0037〕

放射性リガンド結合：

安定なクロン化ヒトおよびラットGPR-14を含有するHEK-293細胞膜（ $200 \mu\text{g/アッセイ}$ ）を 200 pM [125 I]h-U-11（ 200 Ci/mol ）と一緒に、DMSO中増加濃度（ $0.1 \text{ nM} \sim 10 \mu\text{M}$ ）の

試験化合物の存在下、最終インキュベーション容量200 μ l (20mM Tris-HCl, 5mM MgCl₂) 中でインキュベートした。インキュベーションを室温で30分間行い、次いで、ブランダール (Brandell) セルハースターを用いてGF/βガラクターで濾過した。ガンマカウンティングにより、I標識U-11結合を定量した。非特異的結合は、100nMの非標識ヒトU-11の存在下での「I U-11結合により定義した。データ解析を非線形最小二乗フィッティングにより行った。

[0038]

Ca²⁺ 動員:

(安定な) 超換えGPR-14を発現するHEK-293細胞を活性化するリガンドの機能的同定のために、マイクロタイタープレートベースとしたCa²⁺ 動員FLIPRアッセイ (カリフォルニア州サニエーブルのモレキュラー・デバイス (Molecular Devices) を用いた。トランスフェクションの翌日、細胞を、ホリ-ド-リシンコーティングした96ウェル黒色/透明プレート中に置いて培養した。18~24時間後、培地を吸引し、FLUC3AM負荷細胞を種々の濃度 (10nM~30 μ M) の試験化合物に暴露し、次いで、h-U-11に暴露した。該アッセイの開始後、1分間1秒毎に蛍光を測定し、次いで、次の1分間3秒毎に測定した。種々の試験化合物について50%阻害濃度 (IC50) を算出した。

[0039]

イノシトールリン酸アッセイ:

T150フラスコ中のHEK-293-GPR14細胞を、イノシトール不含グルベック細胞イーグル培地1mlあたり1 \times 10⁶ cells [2H]イノシトールで一夜、予め標識した。標識化後、細胞をグルベックのリン酸緩衝生理食塩水 (DPBS) で2回洗浄し、次いで、10mM LiClを含むDPBS中、37℃で10分間インキュベートした。試験化合物の存在下および3種類の濃度 (0.3、1および10 μ M) の試験化合物の存在下で増殖濃度のh-U-11 (1 μ M~1 μ M) を添加することにより実験を開始し、37℃でさらに5分間インキュベーションを続けた後、10% (最終濃度) のトリクロロ酢酸を添加

し、遠心分離に付すことにより該反応を停止させた。上清を1 μ l Trizma塩基100 μ lで中和し、イノシトールリン酸をキ酸塩相中におけるAC1-X8カラム (0.8ml充填、100~200メッシュ) で分取した。イノシトールリン酸を200mMギ酸アモニウム8mlで溶解した。合わせたイノシトール2および三リン酸を1Mギ酸アモニウム/0.1Mギ酸4mlで溶解した。溶出したフラクションをベータシンチレーションカウンターにて計数した。対照曲線からのシフトに基づいてK_iを算出した。

本発明の化合物についての活性 (放射性リガンド結合アッセイ) は、K_i = 50nM~1000nM (実施例8のK_i = 1300nM) の範囲である。

[0040]

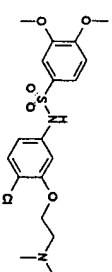
以下の実施例は例示であり、本発明の実施態様を限定するものではない。

[0041]

実施例1

N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-3,4-ジメトキシベンゼンスルホンアミド

[化7]



a) 2-クロロ-5-アミノフェノール

48% HBr (1.5L) と AcOH (1.2L) との混合液中に2-クロロ-5-ニトロアニール (310g, 1.7mol) を溶解し、逐滴させながら3日間加熱した。黒ずんだ溶液を室温に冷却し、氷水 (10L) 中に注ぎ、3時間放置した。得られたくすんだ黄色の固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させた (230g, 79%)。融点115~117℃。

[0042]

b) 2-クロロ-5-アミノフェノール

2-クロロ-5-ニトロフェノール (25g, 0.14mol) の許酸エチル

(150 mL) 中溶液を5% Pt/C (250 mg) で処理し、該混合物を水素雰囲気下 (30 psi) で4時間振盪した。該混合物を Celite で濾過し、残留物を無酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を活性炭で処理し、上記に従って再度濾過した。酢酸エチルを蒸発させて固体を得た (19.8 g, 98%)。

[0043]

c) 4-クロロ-3-ヒドロキシフェニルカルバミン酸tert-ブチルエステル 2-クロロ-5-アミノフェノール (20 g, 0.14 mol) の THF (150 mL) 中溶液にジ酸tert-ブチル (33 g, 0.15 mol) の THF (150 mL) 中溶液を追加した。該反応物を還流させながら6時間加熱した後、室温に冷却した。溶媒を真空除去し、残留物をエーテル (500 mL) で希釈し、1M クエン酸 (2×300 mL) で洗浄した。水性洗浄液をエーテル (300 mL) で抽出し、合わせた有機物を食塩水 (300 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、次いで、濃縮した。得られた茶色の固体をヘキサンでトリチュレートし、真空乾燥させて標記化合物 33 g (97%) を得た：融点 103~106℃。

[0044]

d) 3-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-4-クロロアニリン 4-クロロ-3-ヒドロキシフェニルカルバミン酸tert-ブチルエステル (140 mg, 0.57 mmol) の DME/水 (4:1) (5 mL) 中溶液にジメチルアミノエチルクロリド・塩酸塩 (90 mg, 0.63 mmol) および K₂CO₃ (320 mg, 2.3 mmol) を添加した。反応混合物を還流させながら16時間加熱した後、室温に冷却した。DME を真空除去し、残留物を 6% HCl (2 mL) で処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (5 mL) で洗浄した。水層を固体 K₂CO₃ で塩基性化し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。EtOAc 層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して標記化合物 60 mg (50%) を得た。

[0045]

e) N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-3,

4-ジメトキシベンゼンスルホンアミド

CHCl₃, 15 mL に 3-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-4-クロロアニリン (1.00 g, 4.66 mmol) を溶解した。3,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロリド (1.10 g, 4.66 mmol) の CHCl₃, 14 mL 中溶液を追加し、該溶液を一夜攪拌した。該白濁混合液にジエチルエーテルを添加し、白色生成物 (1.97 g, 94%) を濾過し、乾燥させた。メタノールから再結晶して、熔点 228~229℃、MS (ES+) m/e 415 [M+H]⁺。融点 228~229℃; MS (ES+) m/e 415 [M+H]⁺。

[0046]

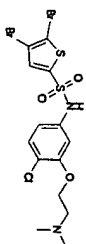
反応体を適当に代えて上記実施例 1 の一般的な方法を用いることにより実施例 2~6 の化合物を製造した：

[0047]

実施例 2

4,5-ジフロモ-チオフェン-2-スルホン酸[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-アミド

[化8]



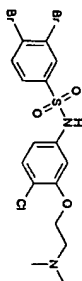
4,5-ジフロモ-チオフェン-2-スルホンクロリドおよび 3-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-4-クロロアニリンから製造した。MS (ES+) m/e 517 [M+H]⁺。

[0048]

実施例 3

3,4-ジフロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-ベンゼンスルホンアミド

[化9]



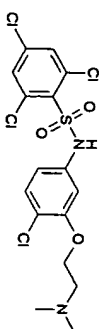
3, 4-ジブロモベンゼンスルホンクロリドおよび3-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ)-4-クロロアニリンから製造した。MS (ES+) m/e 511 [M+H]⁺。

[0049]

実施例4

2, 4, 6-トリクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]-ベンゼンスルホンアミド

[化10]



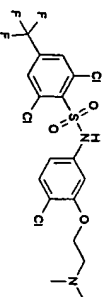
2, 4, 6-トリクロロベンゼンスルホンクロリドおよび3-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ)-4-クロロアニリンから製造した。MS (ES+) m/e 457 [M+H]⁺。

[0050]

実施例5

2, 6-ジクロロ-N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ)-ベンゼン-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

[化11]



2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンクロリドおよび3-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ)-4-クロロアニリンから製造

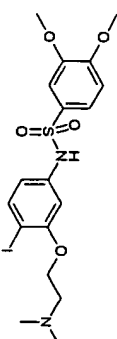
した。MS (ES+) m/e 491 [M+H]⁺。

[0051]

実施例6

N-[3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]-4-ヨードベンゼン]-3, 4-ジメトキシベンゼンスルホンアミド

[化12]



a) N-[3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ]-4-ヨードベンゼン]-アセトアミド

1, 2-ジメトキシエタン (30 mL) に2-ヨード-5-アセトアミドフェノール (2.15 g, 7.76 mmol) を溶解した。2-ジメチルアミノエチルクロリド・塩酸塩 (1当量、7.76 mmol, 1.12 g) を添加し、次いで、炭酸カリウム (4当量、31.0 mmol, 4.30 g) の水 (8 mL) 中溶液を添加した。該溶液をこの温度で22時間攪拌しながら加熱還流した。該1, 2-ジメトキシエタンを真空蒸発させ、残留物を、3N塩酸を用いてpH1に酸性化した。該混合物を酢酸エチルで2回洗浄し、水性部分を、固体炭酸カリウムを用いてpH11に塩基性化した。酢酸エチルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、濃縮して、さび色の油状物として生成物を得た (1.53 g, 57%)。

MS (ES+) m/e 349 [M+H]⁺。

[0052]

b) 3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ)-4-ヨードベンゼンアミン

実施例1 (a) の化合物 (1.52 g, 4.39 mmol) のエタノール (22 mL) 中溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液 (29 mL) を添加した。該混合物を加熱還流させ、この温度で16時間攪拌した。室温に冷却し、真空濃縮した。残留物を酢酸エチルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、濃

題してきび色の油状物として生成物を得 (1.13 g, 8.4%)、これを放置すると凝固した。

MS (ES+) m/e 307 [M+H]⁺。

【0053】

c) N-[3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-ヨート-フェニル]-3,4-ジメトキシベンゼンスルホンアミド

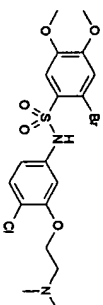
実施例 1 (b) の化合物 (0.25 g, 0.81 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中溶液に 3,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロリド (1 当量, 0.81 mmol, 0.19 g) を添加した。薄紅色の溶液を室温で 23 時間攪拌した。粗製生成物を G11son HPLC 精製 (5 分間にわたって 10~90% アセトニトリル/水) により精製し、一夜凍結乾燥させた。得られた塩酸塩をメタノールと一緒に 1 回、次いで、塩化メチレンと一緒に 1 回共沸させて綿毛状白色固体として生成物 (0.16 g, 35%) を得た。MS (ES+) m/e 507 (M+H)⁺。

【0054】

実施例 7

2-プロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-4,5-ジメトキシベンゼンスルホンアミド

【化 13】



a) 2-プロモ-N-4,5-ジメトキシベンゼンスルホンクロリド

4-プロモベンゾトロール (15 mL, 100 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 中冷 (0℃) 溶液にクロロスルホン酸 (26 mL, 400 mmol) を 30 分間にわたって滴下した。得られた溶液を室温に加熱し、この温度を 3 時間維持し、次いで、塩化メチレン/氷水の 1:1 混合液 (500 mL) 中に分配させた。有機層を水 (2×200 mL) および食塩水 (200 mL) で洗浄し、乾

燥させ (減圧アブシユム)、濃縮して、灰色の固体として 2-プロモ-N-4,5-ジメトキシベンゼンスルホンクロリド (2.5 g, 収率 7.8%) を得た。

【0055】

b) 2-プロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-4,5-ジメトキシベンゼンスルホンアミド

上記実施例 1 E の一般的な方法を用いて 2-プロモ-N-4,5-ジメトキシベンゼンスルホンクロリドおよび 3-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-4-クロロアニリンから製造した。MS (ES+) m/e 494 [M+H]⁺。

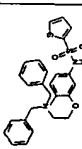
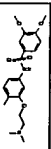
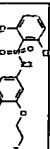
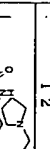
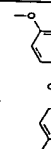
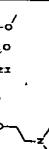
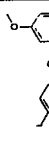
【0056】

【表 1】


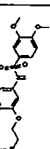
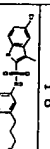
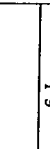
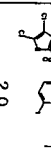

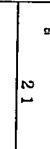
実施例	化合物	MS (ES+)
		m/e [M+H] ⁺
8	4-プロモ-N-[4-ヨート-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド	525
9	5-クロロ-3-メチル-N-[4-メチル-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-2-ベンゾチオアフェンスルホンアミド	439

【0057】

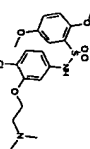
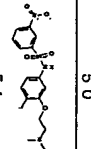
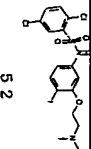
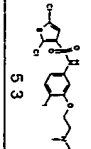
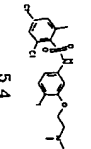
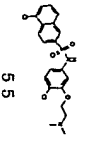
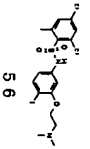
【表 2】

	N-[4-メチル-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-チオフェニルホルミル	493
	N-[4-メチル-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3,4-ジメチルベンゼンホルミル	395
	2,6-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンホルミル	515
	N-[4-ヨロ-3-(2-クロロベンズ-1-イル-エトキシ)-フェニル]-3,4-ジメチルベンゼンホルミル	533
	N-[4-ヨロ-3-82-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジメチルベンゼンホルミル	507
	N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-メチルベンゼンホルミル	477
	3,4-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンホルミル	515

[0 0 5 8]
[表 3]

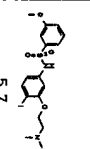
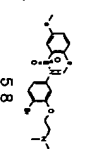
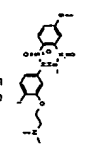
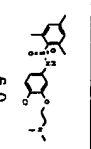
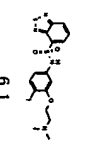
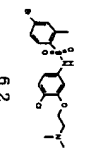
	N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-4-メチルベンゼンホルミル	477
	N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3,4-ジメチルベンゼンホルミル	460
	5-クロロ-3-メチル-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-ベンゼンホルミル	549
	4,5-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-チオフェニルホルミル	521
	4,5-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-チオフェニルホルミル	429
	4-ヨロ-3-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンホルミル	573
	3,5-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンホルミル	515

[0 0 5 9]
[表 4]

	N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホン酸塩	415
	N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3-ニトロ-ベンゼンスルホン酸塩	491
	2,5-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホン酸塩	514
	2,5-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-3-チオフェンスルホン酸塩	520
	2,4-ジクロロ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-6-メチル-ベンゼンスルホン酸塩	528
	5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2-ナフトレンスルホン酸塩	439
	2,4-ジクロロ-6-メチル-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホン酸塩	529

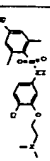
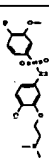

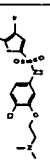
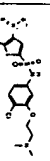
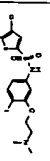
[0 0 6 4]

[図 9]

	3-メトキシ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホン酸塩	477
	2,5-ジメトキシ-N-[4-フロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホン酸塩	460
	2-ニトロ-4-メトキシ-N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホン酸塩	522
	2,4,6-トリメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホン酸塩	397
	N-[4-ヨロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-1,2,5]-4-チオフェンスルホン酸塩	505
	2-メチル-4-フロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-ベンゼンスルホン酸塩	447

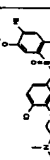
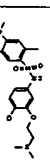
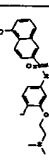

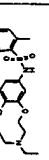
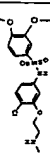
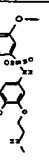
[0 0 6 5]

[図 10]

	2,6-ジメチル-4-プロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	462
	3-メトキシ-4-プロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	464
	2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	468
	4-プロモ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-チオフェンスルホニルミド	474
	4-ニトロ-5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-チオフェンスルホニルミド	440
	4,5-ジクロロ-N-[4-メトキシ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-チオフェンスルホニルミド	521

[0 0 6 6]

[図 1 1]

	2,4-ジプロモ-5-メトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	543
	2-メチル-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	429
	5-クロロ-N-[4-メトキシ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-チオフェンスルホニルミド	531
	4-トリフルオロメチル-N-[4-メトキシ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	515
	2,6-ジメチル-4-プロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	490
	3,4-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	401
	2-プロモ-4,5-ジメトキシ-N-[4-クロロ-3-(2-メチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホニルミド	480

[0 0 6 7]

【 図 1 2 】

	5-クロロ-N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	4 3 9
	2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメトキシ-N-(4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	5 1 9
	4,5-ジクロロ-N-(4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	5 4 7
	2-フロロ-4,5-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	5 2 2
	3,4-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノ-フロロフェニル)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	4 1 3
	3,4-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	4 4 3

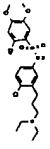
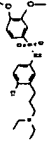
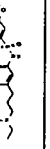
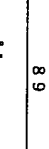
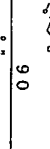
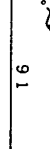
【 0 0 6 8 】

【 図 1 3 】

	2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	4 7 7
	2-クロロ-4,5-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル)-2-エトキシベンゼンホルノアミド	4 4 9
	2,6-ジクロロ-N-(4-クロロ-3-(3-ジエチルアミノ-フロロフェニル)-4-トリフルオロメチルベンゼンホルノアミド	5 1 6
	2,6-ジクロロ-N-(4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノ-フロロフェニル)-4-トリフルオロメチルベンゼンホルノアミド	4 8 8
	4,5-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(3-ジメチルアミノ-フロロフェニル)-2-フロロベンゼンホルノアミド	4 9 1

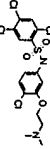
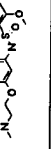
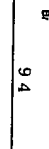
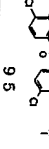
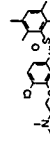
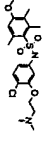
【 0 0 6 9 】

【 図 1 4 】

	4,5-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(3-ジエチルチルチニル)-プロピル)-2-プロモベンゼンスルホニルチニル	519
	3,4-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(3-ジエチルチルチニル)-プロピル)-2-プロモベンゼンスルホニルチニル	440
	4,5-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(3-ジエチルチルチニル)-プロピル)-2-メチルベンゼンスルホニルチニル	454
	4,5-ジメトキシ-N-(4-クロロ-3-(3-ジエチルチルチニル)-プロピル)-2-クロロベンゼンスルホニルチニル	474
	N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-エトキシ)-7-エニル]-4-ヒドロキシベンゼンスルホニルチニル	371
	N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-エトキシ)-7-エニル]-2,3,4,5,6-ペンタメチルベンゼンスルホニルチニル	425

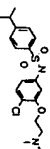
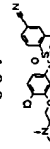
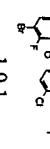
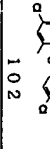
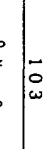
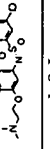

[0 0 7 0]

[表 1 5]

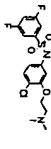
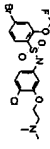
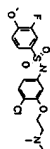
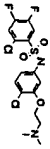
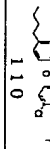
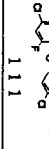
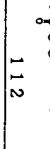
	2,4,5-トリクロロ-N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-プロモベンゼンスルホニルチニル)	457
	5-プロモ-N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-エトキシ)-7-エニル]-2-メトキシベンゼンスルホニルチニル	463
	2,3,4-トリクロロ-N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-プロモベンゼンスルホニルチニル)	457
	N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-エトキシ)-7-エニル]-2,3,5,6-テトラメチルベンゼンスルホニルチニル	411
	N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-エトキシ)-7-エニル]-4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニルチニル	427
	N-(4-クロロ-3-(2-ジメチルチルチニル)-エトキシ)-7-エニル]-4-エチルベンゼンスルホニルチニル	383

[0 0 7 1]

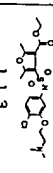
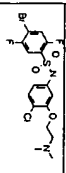
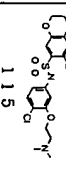
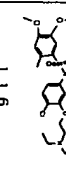
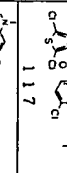
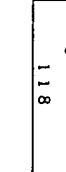
[表 1 6]

	N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-4-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド	397
	2-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	414
	2,5-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3,6-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	547
	2,4-ジクロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-6-メチル-ベンゼンスルホンアミド	437
	N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	373
	5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	469
	5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2,4-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	425

〔表17〕

	N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	391
	4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	517
	N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	403
	2-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-4,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	425
	4-フルオロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド	411
	4-クロロ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	425
	3-[4-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]スルホンアミド]-2,4,6-トリフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	441

[図 1 8]

	4-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニルスルファモイル]-2,5-ジメチル-フラン-3-カルボキシ酸エチルエステル	445
	4-フロモ-N-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-2,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホニアミド	469
	7-フロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシノ-6-スルホニアミド(4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル)-7-アミド	491
	N-[4-クロロ-3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フエニル]-4,5-ジメトキシ-2-メチル-ベンゼンスルホニアミド	457
	4-フロモ-2,5-ジクロロ-チオアゾニ-3-スルホニアミド(4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル)-7-アミド	507
	3-ジメチルアミノ-チオアゾニ-1-スルホニアミド(4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フエニル)-7-アミド	448

本発明の化合物を取り込んでいる医薬用処方物を、種々の剤形で多数の賦形剤を用いて調製することができる。かかる処方物の例を以下に示す。

[0 0 7 5]

錠剤／成分	錠剤 1 個あたり
1. 活性成分 (式 I で示される化合物)	40 mg
2. コーンスターチ	20 mg
3. アルギン酸	20 mg
4. アルギン酸ナトリウム	20 mg
5. ステアリン酸マグネシウム	<u>1.3 mg</u> 2.3 mg

[0 0 7 6]

錠剤についての方法:

工程 1: 成分 1、2、3 および 4 を適当なミキサー／ブレンダー中でブレンダーする。

工程 2: 工程 1 からのブレンドに、各添加後に注意深く混合しながら、十分量の水を分割して添加する。塊がその湿顆粒への変換が可能となるコンシステンシーを有するようになるまでかかる水の添加および混合を行う。

工程 3: 鼓泡塊を、N.O. 8 マッシュ (2.38 mm) スクリーンを用いて振動造粒器に通して顆粒に変換する。

工程 4: 次いで、湿顆粒を 140°F (60°C) のオーブン中で乾燥するまで乾燥させる。

工程 5: 乾燥顆粒を成分 5 で清らかにする。

工程 6: 清らかになった顆粒を適当な打錠器で圧縮する。

[0 0 7 7]

吸入用処方物

式 I で示される化合物 (1 mg ~ 100 mg) を定量型吸入器からエアソール化して 1 回の使用につき所望の量の薬物をデリバリーする。

[0 0 7 8]

非経口処方物

(53)

特報2003-518057

加熱しながらポリエチレングリコールに適當な量の式Iで示される化合物を溶解することにより非経口投与用医薬組成物を調製する。次いで、この溶液を注射用蒸留水欧州薬局方で100m1まで希釈する。次いで、該溶液を1.22ミクロン膜フィルターで濾過滅菌し、滅菌容器中に密封した。

[0 0 7 9]

上記明細書および実施例は、本発明の化合物の製造方法および使用方法を十分に開示している。しかしながら、本発明は、上記した特定の実施態様に限定されるものではなく、請求の範囲の範囲内のその全ての変更を包含する。本明細書において引用されている雑誌、特許および他の刊行物についての様々な言及は、技術水準を構成するものであり、出典明示により、あたかも完全に記載されているかのように本明細書の記載とする。

[國際調査報告]

(54)

特報2003-518057

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US00/45714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC Class. : Please See Entry Sheet. US Cl. : Please See Entry Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/471, 341, 344, 443, 445, 452, 603, 604; 344/318, 344/326, 344/351, 65, 346; 344/416, 67, 69, 72 Documentation searched after minimum documentation to the extent that such documents are indicated in the fields searched None			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No	
Y	US 5,795,892 A (VON DER SAAL et al.) 18 August 1998, see entire document.	1-6, 9	7, 8
A			
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Part C. <input type="checkbox"/> See patent family links.			
* Symbols indicating the type of document: "Y" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention "A" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention "U" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention "X" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "E" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "F" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "G" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "H" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "I" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "J" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "K" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "L" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "M" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "N" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "O" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "P" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "Q" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "R" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "S" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "T" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "V" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "W" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "X" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "Y" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention "Z" : Documents cited in the international search report and in the abstract of the invention but not in the claims of the invention and not in the description of the invention and not in the claims of the invention			
Date of the actual completion of the international search 26 MARCH 2001		Date of mailing of the international search report 12 APR 2001	
Name and mailing address of the ISAUS Director Washington, DC 20531 Telephone No. (703) 305-3330		Authorized officer PETER G. O'SULLIVAN Telephone No. (703) 308-1235	

Form PCT/ISA/10 (Revised March 1998)*

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/4574

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (7):

A61K 31/08, 31/09, 31/03, 31/04, 31/42; CPC M02/31, 31/01, 31/09, 31/04, 31/06, 31/08, 31/12, 31/14, 31/24, 31/25, 31/27

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL.:

510/37, 361, 364, 443, 452, 603, 604; 540/216, 540/216, 127, 540/51, 65, 366, 366/06, 87, 89, 92

フロントページの続き

(51) Int. Cl.:

識別記号

F I

7-72-1' (参考)

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/381

4 C 0 8 6

31/40

31/40

4 C 2 0 6

31/4245

31/4245

4 H 0 0 6

31/433

31/433

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/00

3/10

3/10

9/02

9/02

9/04

9/04

9/06

9/06

9/10

9/10

9/12

9/12

9/14

9/14

11/06

11/06

25/18

25/18

25/22

25/22

25/24

25/24

C 0 7 C 303/38

C 0 7 C 303/38

31/21

31/21

31/44

31/44

C 0 7 D 213/71

C 0 7 D 213/71

27/12

27/12

285/14

285/14

295/08

295/08

307/68

307/68

319/18

319/18

333/34

333/34

333/62

333/62

(81) 指定国

EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TH), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CZ, DZ, E E, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, N Z, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA

(72)発明者 スタイブソン・デイト
アメリカ合衆国19380ペンシルベニア州ウ
エスト・チエスター、クロムウェル・レイ
ン115番

Ｆターム(参考) 4C022 KA04

4C036 AD06 AD14 AD27 AD30
4C037 MA01
4C055 MA01 BA02 BA39 CA03 CA39
CA46 CB17 DA01
4C056 MA01 AB02 AC06 AD03 AE03
FA01 FB01 FC01
4C086 MA01 MA02 MA03 BA03 BA15
BB02 BB03 BC17 BC71 BC85
MA01 MA14 ZA01 ZA05 ZA12
ZA18 ZA22 ZA36 ZA38 ZA42
ZA59 ZC35 ZC42
4C206 MA01 MA02 MA03 JA13 MA01
NA14 ZA01 ZA12 ZA18 ZA22
ZA36 ZA38 ZA40 ZA42 ZA59
ZC21 ZC31 ZC35 ZC42
4B006 MA01 MA02 AB20 AB21 AB23
AB27 AC61